

ВІДГУК

опонента, доктора медичних наук, професора, член-кореспондента НАМН України, заступника директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Страфуна Сергія Семеновича на дисертаційну роботу Лазаренка Гліба Олеговича «Визначення індивідуальної сумісності імплантатів в ортопедо – травматологічній практиці», яка подана до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 22.222.04 Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, що створена відповідно до наказу Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами № 219 від 25.05.2024 р., для захисту на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Актуальність теми дисертації

Дисертаційне дослідження Лазаренка Гліба Олеговича присвячене актуальній проблемі в сучасній медичній науці, а саме – дослідженню сумісності імплантів в ортопедо-травматологічних практиці.

Проблема реакції організму на імплантат є дуже актуальною тематикою. Згідно з сучасних літературних даних, реакції організму на застосування імпланту зустрічається у понад 10% пацієнтів які перенесли оперативне втручання з використанням імплантату.

Реакція на чужорідне тіло, викликана імплантованими біоматеріалами, серйозно перешкоджає функціонуванню імплантатів і є основною перешкодою для розробки імплантованих біоматеріалів і медичних пристроїв. Останні досягнення у вивченні імплантованих біоматеріалів та медичних пристроїв актуалізували доцільність глибокого вивчення стратегії протистояння реакції на чужорідне тіло.

На сьогоднішній день дана тематика залишаються дискусійною, оскільки остаточно не розроблені чіткий алгоритм діагностики та виявлення даної патології, а перспективи майбутнього розвитку матеріалів, стійких до

чужорідних тіл, і актуальні проблеми, які потребують поглибленого вивчення.

Дисертаційне дослідження Лазаренка Гліба Олеговича присвячене вирішенню важливих сучасних наукових завдань, а саме – дослідженню реакції організму на ортопедичні імпланти за умов штучної сенсibiliзації і без неї та різних методів діагностики та виявлення реакцій пов'язаних з імплантатом.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС «Оптимізація хірургічного лікування хворих за мультимодальною програмою швидкого відновлення на основі удосконалення малоінвазивних оперативних втручань, зокрема із застосуванням нанобіосенсорних технологій та їх анестезіологічного забезпечення» (Державний реєстраційний номер № 0122U000233, термін виконання НДР: 2019 – 2022 рр.). Аспірант Лазаренко Г. О. є співвиконавцем зазначеної НДР.

3. Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна отриманих результатів роботи є суттєвою і полягає в дослідженні реакції організму на ортопедичні імпланти на основі запропонованої експериментальної модифікованої тваринної моделі сенсibiliзації на Ni. Основними положеннями якої стало дослідження імунної відповіді організму та вплив реакції реципієнта на поверхню ортопедичного імплантату з Ni з сенсibiliзацією на Ni та без неї.

В ході виконання роботи аспірантом Лазаренко Г.О. систематизовано кращий світовий досвід підходів до верифікації та діагностики реакції організму на метал; проведено багатовекторне дослідження реакції організму на імплант на тваринній експериментальній моделі в умовах штучної сенсibiliзації та без неї.

Дисертантом самостійно розроблено та апробовано фізичний метод тестування імплантатів за допомогою методів атомно-силової мікроскопії та

силової спектроскопії з отриманими IgG на експериментальній моделі з штучною сенсibilізацією на Ni для визначення можливості виникнення реакції на імплантат.

4. Теоретичне значення одержаних результатів

Автором систематизовано кращий світовий досвід підходів для верифікації, діагностики та протоколів лікування реакції гіперчутливості організму на імплантат в ортопедо-травматологічній практиці, структуровано фактори які впливають на розвиток реакції гіперчутливості на метал, проаналізовано існуючі експериментальні моделі на тваринах, існуючі лабораторні, імунологічні, фізичні та морфологічні дослідження реакції гіперчутливості організму на імплантат.

5. Практичне значення одержаних результатів

Практичне впровадження отриманих результатів дослідження в практику роботи лікарів ортопедів-травматологів дадуть змогу підвищити ефективність діагностики та тактики лікування ускладнень у пацієнтів пов'язаних з використанням імплантатів та з реакцією гіперчутливості до металів.

Проведення тестування ортопедо-травматологічних імплантатів запропонованим дисертантом методом, за допомогою атомно-силової мікроскопії з IgG реципієнта може поліпшити встановлення можливого виникнення реакції на імплант, що в свою чергу дозволить покращити якість медичної допомоги.

Впровадження запропонованого фізичного методу тестування імплантатів за допомогою методів атомно-силової мікроскопії та силової спектроскопії з отриманими IgG на експериментальній моделі з штучною сенсibilізацією на Ni для визначення можливості виникнення реакції на імплантат дає можливість на доопераційному етапі викликати підозру на розвинення реакції організму на метал або матеріал імпланту і дозволяє уникнути низки ускладнень в подальшому.

6. Оцінка змісту та оформлення дисертації

Дисертаційна робота викладена на 208 сторінках основного тексту, вона традиційно складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, результатів досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 11-ма таблицями та 54-ма рисунками. Список літератури містить 316 найменувань, з них кирилицею – 3, латиницею – 313.

У вступі визначені актуальність та наукова новизна проблеми дослідження, сформульовані мета і завдання роботи, дана характеристика об'єкта та предмета дослідження, вказані практичне значення роботи, особистий внесок дисертанта та відомості про апробацію матеріалів дисертації.

Розділ 1 «Вибір імпланту для пацієнта з підтвердженою гіперчутливістю до металів при первинному ендопротезуванні суглоба (огляд літератури)» складається із п'яти підрозділів, де ретельно описані та проаналізовані основні наукові відомості щодо реакції гіперчутливості на метал, яка розглядається, як фактор виникнення реакції організму на імплантат.

Дисертантом проведено детальний та глибинний аналіз останніх європейських та північноамериканських літературних джерел, котрі всебічно висвітлюють тему реакції та детально описують прояви імунної відповіді організму на металеві імплантати.

Прискіпливий аналіз проведено саме тих літературних даних, котрі стосуються основних засад верифікації, діагностики та лікування пацієнтів із реакцією гіперчутливості на імпланти в ортопедо-травматологічній практиці.

Дисертантом самостійно докладно описані більшість сучасних методів діагностики та лікування, котрі застосовуються у практичній роботі лікарів різних спеціальностей, з акцентом на ортопедо-травматологічну практику.

Лазаренко Г.О. сконцентрував своє дослідження на вивченні та деталізації механізмів та факторів виникнення реакції гіперчутливості на імплантат, у своїй роботі він детально описав сучасні погляди провідних науковців на оцінку існуючих на даний момент методів діагностики даної патології, тактики її лікування та подальшого спостереження.

Дисертантом чітко окреслені проблемні питання, логічно обґрунтовано доцільність виконання дисертаційного дослідження, виділено прогалини у вивченні досвіду застосування імплантів у ортопедо-травматологічній практиці.

Розділ завершується узагальнюючим резюме, яке окреслює нез'ясовані на сьогодні питання визначення індивідуальної сумісності імплантів в ортопедо-травматологічній практиці та обґрунтовує доцільність проведення дисертаційного дослідження.

У розділі 2 «Програма, обсяг та методи наукового дослідження. Експериментальне дослідження на моделі тварин» описано усі складові запропонованої експериментальної тваринної моделі, клінічних, лабораторних, імунологічних, фізичних, морфологічних та статистичних методів дослідження.

Розділ традиційно відображає методи статистичної обробки матеріалів з використанням сучасного програмного забезпечення.

Дисертантом детально описано модифіковану експериментальну тваринну модель штучної сенсibiliзації на Ni, обґрунтовано підходи до формування груп порівняння.

Застосовані у даному дослідженні методи обстеження є загальноприйнятими для даної когорти обстежених та стандартизовані, що дало змогу одержувати дані з високим ступенем надійності.

Усі обрані методи дозволили адекватно вирішити завдання які були поставлені в дисертаційній роботі, а групи обстеження були клінічно і статистично співставними, що дозволило провести статистично коректну обробку даних.

Серед зауважень варто відмітити значну кількість рисунків, проте це не знижує загального враження від роботи.

Розділ 3 «Дослідження реакцію організму на ортопедичні імплантати при наявності реакції гіперчутливості в експериментальній моделі на тваринах (результати власного дослідження)» присвячений аналізу отриманих даних лабораторних, імунологічних, морфологічних, гістологічних та фізичних методів дослідження в проведеному експериментальному дослідженні. Розділ складається із двох основних підрозділів.

Підрозділ 3.1. «Імунізація тварин, імплантація нікелевих пластин та проведення лабораторних аналізів», описує результати аналізу загальної кількості лейкоцитів у крові щурів через 3 місяці після імплантації. У тварин дослідної групи в порівнянні з контрольною групою більш високий показник кількості лейкоцитів, що вказує наявність запального процесу. Показник у дослідній групі порівнянні з контрольною достовірно вищий за U-критерієм Манна-Уїтні ($p=0,10$).

Також дисертантом описано результати взаємодії очищених сироваток крові щурів IgG з нікелем, для цього було використано Ni Sepharose 6 Fast Flow (Cytiva, США) та власну модифікацію імуноферментного аналізу.

Новизна дослідження полягала у тому, щоб оцінити та порівняти потенційне зв'язування IgG з нікелем у дослідних групах.

Згідно отриманих в ході дослідження даних, інтактні IgG при розведенні у 100 разів, практично не зв'язувалися із нікелем та значення оптичного поглинання при 450 нм були на рівні негативного контролю (blank) – 0,83, у випадку якого на сорбент наносили анти-щурячі імуноглобуліни кон'югованих з ферментом-міткою (пероксидазою хрому) у розведенні 1 : 50000 (Sigma-Aldrich, США).

У контрольних зразках, після імплантації нікелевих пластин спостерігали появу позитивних подій, зв'язування IgG із нікелем. Значення оптичного поглинання при 450 нм були на рівні 0,243.

Підрозділ 3.2. «Проведення гістологічні, морфометричні та імуногістохімічні дослідження тканин. Дослідження імплантатів з використанням методів скануючої електронної мікроскопії, атомно-силової мікроскопії та силової спектроскопії» описує результати гістологічного, морфометричного та імуногістохімічного дослідження отриманих зразків.

Імпланти вилучені з капсули віддавали в Інституті хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України на подальші дослідження стану поверхні за допомогою методу електронної мікроскопії (SEM), з використанням скануючого мікроскопу.

Дослідження зразків імплантів методом стаціонарної краплі та методом атомно-силової мікроскопії з отриманими з сироватки піддослідних тварин IgG було проведено в Інституті фізики напівпровідників імені В.Є. Лашкарьова НАН України.

При проведенні гістологічної характеристики капсули навколо імпланту, на мікроскопічному рівні виявлено значну варіабельність гістологічної картини стінки капсули, яка утворилась навколо імплантатів. Іншою гістохімічною реакцією було досліджено розподіл кислих глікозаміногліканів.

Дисертантом доведено, що встановлено факт виникнення запальної реакції на нікелевий імплант в експерименті. Морфологічні особливості запальної реакції подібні до типу побічних місцевих тканинних реакцій (ALTR) і побічних реакцій на металеві уламки (ARMD). На тлі сенсibilізації сульфатом нікелю тканинні реакції сполучної тканини капсули на нікелеві імпланти характеризувалися достовірно більшою питомою щільністю колагену ($44,4 \pm 4,3\%$ проти $32,9 \pm 3,3\%$, $p < 0,01$) та тенденцією збільшення питомої щільності клітин з експресією віментину ($15,7 \pm 3,0\%$ проти

9,8±2,1%, p=0,05). Отримані дані є достовірними, що доведено наявністю статично значущої відмінності.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» містить узагальнення і систематизацію отриманих дисертантом результатів, їх обговорення та узгодження з іншими роботами науковців. В цьому розділі дисертант достатньо висвітлює знання з питання, яке вивчає, та узагальнює власні погляди на предмет дисертаційного дослідження.

В кінці роботи зроблені висновки та надані практичні рекомендації. Викладене вище свідчить про достатній рівень обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційного дослідження. Поставлені задачі дисертаційного дослідження в цілому розкриті у повному обсязі.

Сформовані дисертантом 10 висновків відображають одержані результати та базуються на результатах детального аналізу даних, отриманих в ході виконання дисертаційної роботи. Висновки в повній мірі відповідають поставленим завданням і відповідно відображаються в оприлюдненій анотації дисертації.

В роботі наведено 9 конкретних практичних рекомендацій, які пропонуються автором для впровадження в клінічну практику, викладені у лаконічній формі та зрозумілі для практичних лікарів.

У Додатках наведено умови передачі та використання імплантів для дисертаційного дослідження, акт впровадження отриманих інновацій в роботу наукових відділів ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС та повний список опублікованих дисертантом наукових праць, серед яких варто відмітити два патенти України на корисну модель.

7. Ступінь обґрунтованості та вірогідності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Лазаренко Гліба Олеговича «Визначення індивідуальної сумісності імплантатів в ортопедо-травматологічній практиці» за своїм змістом, об'ємом, структурою, співвідношенням окремих

елементів і оформленням відповідає основним нормативним вимогам, які ставляться до рукописів дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Дисертація є закінченим науковим дослідженням, яке базується на результатах достатньої кількості власних клінічних спостережень, отриманих автором. Як свідчать результати проведеного рецензування, власні дані викладені послідовно і методологічно правильно.

Рандомізація груп дослідження проведена автором належним чином, що надає можливість вважати їх однорідними та репрезентативними. Дизайн дослідження, обраний для досягнення мети, чітко формулювання завдань, що відповідають меті роботи, значний обсяг досліджень, сучасний рівень використаних наукових методів дослідження, адекватність застосованих статистичних методів аналізу дозволяють вважати подані автором наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтованими та достовірними.

Висновки дисертаційної роботи є науково обґрунтованими, сформульовані автором дисертації на підставі результатів власних досліджень і повною мірою ґрунтуються на достатньому фактичному матеріалі та, у своїй сукупності, доводять тезу про досягнення мети – розв'язання актуального науково-практичного завдання. Усі дослідження виконані автором особисто.

Поряд з наведеними позитивними сторонами дисертації необхідно виділити наступні побажання та зауваження:

1. В дисертаційній роботі є незначні орфографічні та стилістичні помилки.
2. Висновки та практичні рекомендації потребують скорочення і можливо їх об'єднання.

Однак, вказані зауваження та побажання не носять принципового ха-

рактору і не знижують позитивної оцінки дисертації в цілому, а також викладених у ній основних наукових положень і висновків.

У порядку дискусії, під час офіційного захисту хотілося б отримати відповіді на наступні **запитання:**

1. Відомо, що у тварин не існує алергічної реакції на метал чи виникла у Вашому дослідженні проблеми з реакцією сенсibiliзації?
2. Вважаєте Ви що термін спостереження за піддослідними тваринами був достатній у вашому дослідженні?
3. Які ускладнення були відмічені Вами під час дослідження піддослідних тварин?

8. Повнота викладення матеріалів в опублікованих наукових працях

За матеріалами дисертації в наукових спеціалізованих виданнях опубліковано 6 наукових робіт, що відображають основний зміст дисертаційної роботи, з них 4 у фахових періодичних наукових виданнях, затверджених МОН України, (з них 2 статті у фаховому виданні країни Європейського Союзу США), 2 патентів України на корисну модель та 12 тез. Основний внесок у підготовці матеріалів публікацій належить автору дослідження.

В опублікованих матеріалах повною мірою відображаються всі розділи рецензованої роботи.

9. Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертація Лазаренка Г.О. є самостійною науковою працею автора. У роботі викладено погляди автора на вирішення актуального завдання ортопедії та травматології, містить нові обґрунтовані положення, які стосуються вирішення актуального наукового завдання - встановлення впливу реакції організму на поверхню імплантатів при реакції гіперчутливості на метал та можливість визначення індивідуальної сумісності імплантатів в ортопедо - травматологічній практиці.

Усі висновки і положення, винесені на захист, розроблені дисертантом особисто. З наукових праць, виконаних у співавторстві, в роботі використано лише ті ідеї та положення, котрі є особистим доробком дисертанта. Тему наукового дослідження було обрано разом з науковим керівником. Відповідно до теми сформульовану мету дослідження та його завдання, узагальнено результати, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Дисертант власноруч написав усі розділи дисертації.

10. Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату фабрикації фальсифікації)

Під час виконання дисертації Лазаренко Г. О. дотримувався принципів академічної доброчесності що підтверджено відповідним висновком експертної комісії, результати перевірки на та аналізу матеріалів дисертації засвідчили відсутність ознак академічного плагіату фабрикації чи фальсифікації.

12 Відповідність дисертації спеціальності та профілю спецради.

Дисертаційна робота Лазаренка Гліба Олеговича «Визначення індивідуальної сумісності імплантатів в ортопедо – травматологічній практиці» на здобуття наукового ступеня доктора філософії на здобуття наукового ступеня доктора філософії повністю відповідає паспорту за спеціальністю 222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» та профілю разової спеціалізованої вченої ради.

13. Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії

В цілому необхідно зазначити, що дисертаційна робота Лазаренка Гліба Олеговича «Визначення індивідуальної сумісності імплантатів в ортопедо – травматологічній практиці» повністю відповідає п. 6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44,

актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. (редакція від 12.07.2019 р.), які пред'являються до наукового захисту ступеня доктора філософії а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професора,
член-кореспондента НАМН України,
заступника директора з наукової роботи
ДУ «Інститут травматології
та ортопедії НАМН України»

Страфун Сергій Семенович

Сергій Страфун
професор
Ст. інспектор
Відділу кадрів
Ду «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
Василь В. В.

